CP Décembre 23/01/02 14:29 Page 112

Nod-2 (CARD 15) gène de susceptibilité à la maladie de Crohn : mode d'emploi

D. Heresbach*

Pourquoi NOD-2 ?

La maladie de Crohn (MC) est une maladie polygénique où interviennent différents gènes de susceptibilité ; parmi les régions du génome identifiées par des études de criblage du génome comme zones de susceptibilité, les chromosomes 16, 12, 7 et 3 sont candidats à l'hébergement de gènes de susceptibilité. Parmi celles-ci, la région péri-centromérique du chromosome 16 (IBD1) est la région candidate favorisée car son implication a été confirmée par des études sur différentes cohortes de formes familiales de MC.

Le gène NOD-2 a été impliqué dans la susceptibilité génétique à la MC par une approche de clonage positionnel *(1)*, ou par une stratégie de gène candidat *(2)*.

Le gène NOD-2 code pour un récepteur intracellulaire aux lipopolysaccharides et aux peptidoglycanes par l'intermédiaire de sa région terminale riche en leucines (LRR). Dans l'immunité innée, il intervient à la fois dans l'activation cellulaire par la voie NFKB et synergise l'apoptose cellulaire par la voie de la caspase 9. Son expression tissulaire est restreinte, et pour les cellules immuno-compétentes, elle est limitée aux cellules monocytes-macrophages. Ces quelques éléments positionnent apparemment ce gène de façon idéale pour la compréhension physiopathologique de la maladie de Crohn.

NOD-2 comment ?

Trois mutations de ce gène identifiées chez les patients atteints de MC permettent de parler de polymorphisme génétique : il s'agit de substitution nucléotidique entraînant une substitution d'acides aminés située sur les nucléotides 2023 (R675W) et 2641 (G881R) et d'une insertion en position 2936 (980 insC) entraînant un décalage du cadre de lecture et la synthèse d'une protéine tronquée. Quatre études ont été publiées ***(tableau)*** ; elles s'intéressent à la fréquence allélique ou génotypique de ces trois mutations ou uniquement de celle entraînant un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine. La première étude *(1)* montre qu'au moins une des trois mutations était présente chez 29 % des patients atteints de MC issus d'une cohorte mixte de cas familiaux et sporadiques (versus 7 % chez les contrôles et 5 % au cours de la RCH) et que le risque relatif de MC chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites, c'est-à-dire présentant deux mutations sur deux des trois loci précédents, était multiplié par 40 alors que la présence d'une mutation à l'état hétérozygote simple (une des mutations sur un des trois loci quel qu'il soit) ne multipliait ce risque relatif que par 3. Cependant, seulement 15 % des patients étaient homozygotes ou hétérozygotes composites et ces cohortes incluaient des cas sporadiques et des cas issus de familles multiplexes. Simultanément, l'étude d'Ogura *(2)* a montré que la fréquence de la mutation codant pour la protéine tronquée (980 insC) est augmentée au cours des cas sporadiques de MC (8 versus 4 %) et comparable chez les patients caucasiens d'origine juive ou non (8,4 versus 8,1 %). Dans un second temps, l'étude européenne de Hampe et al. *(3)* a confirmé l'augmentation de fréquence de la mutation 980 insC à l'état hétérozygote ou homozygote, avec augmentation du risque relatif de MC respectivement à 3 et à 40 pour l'état hétérozygote ou homozygote. La particularité de ces deux dernières études *(2, 3)* est qu'elles ne se sont pas intéressées aux mutations R675W et G881R mais surtout qu'elles ne concernaient que des cas sporadiques de MC. En effet, Zhou et al. *(4)* ont récemment montré que la mutation G881R était augmentée dans les formes familiales comparées aux formes sporadiques de MC, mais surtout que le nombre de patients hétérozygotes composites ou homozygotes, (quel que soit le locus parmi les trois étudiés) était augmenté dans les formes familiales de MC comparées aux formes sporadiques ***(tableau)***.

Conséquences des mutations de NOD-2 ?

Avant de tirer les conclusions de ces études, il faut souligner que les trois mutations étudiées siègent dans la région LRR, partie terminale de la protéine NOD-2 et qu'in vitro, l'activation spontanée de NFKB après transfection du gène intact ou comportant la mutation 980 insC était similaire. En outre, après transfection du gène muté, l'activation de NFKB par les LPS issus de différentes bactéries (salmonelles,

1. *Hugot JP et al.* ***Nature 2001 ; 411 : 599-603***

2. *Ogura Y et al.* ***Nature 2001 ; 411 : 603-6.***

3. *Hampe et al.* ***Lancet 2001 ; 357 : 1925-8.***

4. *Zhou Z et al.* ***Am J Gastroenterol 2001 ; 96 : S314.***

* *Service des maladies de l'appareil digestif, GURIFA EA 1257, Rennes.*

shigelles, klebsielle, *campylobacter, neisseria*) était impossible *(2)*. Cette même équipe a cependant préalablement montrée que la délétion complète de la région terminale (LRR s'arrêtant aux nucléotides 744) était associée à une activation spontanée de NFKB, comparable à celle enregistrée avec la forme native de la protéine, uniquement après oligomérisation des protéines NOD-2.

NOD-2 en pratique ?

En résumé, on retient de ces études que le gène NOD-2 est un candidat potentiel à la pathogénie de la maladie de Crohn. Il constitue sur le plan génétique un bon candidat à la susceptibilité à cette maladie, mais les mutations actuellement incriminées ne rendent pas totalement compte de cette susceptibilité et d'autres mutations dans la région LRR, dont la fréquence (> 1 %) dans la population générale peut faire parler de polymorphisme, sont naturellement candidates (A728V, A891D). Néanmoins, le fait que seulement 29 % des patients atteints de MC soient concernés par une des trois mutations, que seul 15 à 25 % des patients soient porteurs d'un génotypes augmentant notablement le risque relatif, l'absence de concordance entre les données physiopathologiques de l'immunité muqueuse au cours de la MC et les conséquences in vitro des mutations incriminées, et l'augmentation du nombre d'hétérozygotes composites et d'homozygotes aussi bien dans les formes familiales que dans les formes sporadiques de MC doivent nous inviter à poursuivre les études de corrélation génotype-phénotype, notamment pour d'autres mutations décrites dans la région LRR ou d'autres gènes de IBD1.

Ce n'est qu'avec ces résultats que nous pourrons utiliser ces données récentes pour étayer notre diagnostic dans les entérocolites inflammatoires, etc. Quant au dépistage, il ne pourra être envisagé que lorsque nous aurons démontré qu'une modification des facteurs environnementaux (alimentaires, flore bactérienne ou médicaments) diminuent les conséquences de ces mutations sur l'activation cellulaire.

Références

1. *Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 ; 411: 599-603.*
2. *Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 ; 411 : 603-6.*
3. *Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP et al. Assocation between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in german and british populations. Lancet 2001; 357: 1925-8.*
4. *Zhou Z, Lin XY, Akolkar P et al. Variation at the NOD-2 locus in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population. Am J Gastroenterol 2001; 96: S314.*

Tableau. Fréquence allélique et génotypique des mutations R675W, G881R et 980 insC au cours des MICI.

Auteurs (année)	Groupe	(n)	Mutation (%)			Génotype 980 insC (%)			Génotype (%)*		
			R675W	G881R	980 insC	-/-	+/-	+/+	HS	HC	HO
Hugot et al. (2001)	C	(103)	4	1	2	-	-	-	14,6	0^{+}	0^{+}
	CD s+f**	(468)	11	6	12	-	-	-	28,4	$8,5^{+}$	$5,9^{+}$
	UC	(159)	3	0	1	-	-	-	8,2	0	0,6
Ogura et al. (2001)	C	(287)	-	-	4^{+}	92	8	0	-	-	-
	CD s	(416)	-	-	$8,2^{+}$	86	11	3	-	-	-
	UC	(182)	-	-	3	-	-	-	-	-	-
Hampe et al. (2001)	C	(272)	-	-	-	91,2	$8,8^{+}$	0^{+}	-	-	-
	CD s	(304)	-	-	-	74,7	$18,8^{+}$	$6,5^{+}$	-	-	-
	UC s	(65)	-	-	-	93,8	6,2	0	-	-	-
Zhou et al. (2001)	CD s	(214)	5,2	$6,0^{+}$	6,2	-	-	-	-	<52+>	-
	CD f	(118)	5,3	$14,6^{+}$	9,8	-	-	-	-	<144+>	-

* HS : hétérozygote simple ; HC : hétérozygote composite ; HO : homozygote quel que soit le locus parmi les trois étudiés.
** s : cas sporadique ; f : cas familial.
\+ différence significative.